

VOL 11 / ANNO 2016 / PAG 29-44

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Radio-223 dicloruro nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione: un'analisi di Budget Impact per il Servizio Sanitario Nazionale



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)

**Direttore Responsabile**  
Marta Vinci

**Project Assistants**  
Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

**Editor-in-Chief**  
Giorgio L. Colombo

**Editorial Board**

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Davide Croce	Edgardo Somigliana
Mauro De Rosa	Enrico Torre
Sergio Di Matteo	Elena Varin
Franco Maggiolo	Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2016

Volume n. 11 / 2016 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Radio-223 dicloruro nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione: un'analisi di Budget Impact per il Servizio Sanitario Nazionale

Elena Verzoni<sup>1</sup>, Marcello Tucci<sup>2</sup>, Mauro Caruggi<sup>3</sup>, Giorgio L. Colombo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oncologia Medica 1 - SS.Oncologia Genitourinaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

<sup>3</sup> Azienda Socio-Sanitario Territoriale (ASST) della Valle Olona, Busto Arsizio (VA)

<sup>4</sup> Università di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Pavia, Italia

## ABSTRACT

### OBIETTIVO

Il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) è una condizione diffusa associata ad elevati costi sanitari diretti e indiretti. Lo scopo di questa analisi è quello di stimare l'impatto economico di Radio-223 dicloruro utilizzato nel trattamento del carcinoma della prostata metastatico con la definizione di una Budget Impact Analysis (BIA) dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

### METODI

È stata sviluppata un'analisi volta a quantificare l'impatto sul SSN Italiano in termini di costi dei trattamenti registrati per il carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione e, in seguito dell'introduzione di Radio-223 dicloruro. Sono stati determinati i costi dei farmaci quantificando il numero e la frequenza delle somministrazioni, il costo delle somministrazioni, il dosaggio, la durata mediana dei cicli di terapia ed infine le confezioni totali utilizzate per il trattamento dei pazienti affetti da mCRPC, ottenendo la spesa media per ogni ciclo di terapia e la spesa complessiva di ciascun trattamento. Nell'analisi condotta è stato assunto che tutte le formulazioni presentino la stessa efficacia, ossia che abbiano la stessa probabilità di efficacia nel trattamento del mCRPC. I valori così calcolati sono stati applicati ad una popolazione totale con mCRPC di 3.970 pazienti, suddivisa tra 1<sup>a</sup> linea, 2<sup>a</sup> linea e successive.

### RISULTATI

Considerando il costo del farmaco, i costi di somministrazione, il costo per la gestione di ciascun evento avverso, i costi totali e la durata mediana di ciascuna terapia, Radio-223 dicloruro risulta avere un costo inferiore rispetto alla maggior parte delle alternative terapeutiche oggi disponibili. I costi totali risultano essere: Radio-223 dicloruro € 26.837,20, Abiraterone 1<sup>a</sup> linea € 53.999,48, Abiraterone 2<sup>a</sup> linea € 31.058,63, Enzalutamide 1<sup>a</sup> linea € 64.168,60, Enzalutamide 2<sup>a</sup> linea € 34.039,12, Cabazitaxel € 27.238,33, ed infine Docetaxel € 4.246,57. Nel complesso quindi considerando lo scenario di trattamento di 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> linea a seguito dell'introduzione di Radio-223 dicloruro si genererebbe un risparmio pari a € 950.883 per il primo anno, a € 2.158.212 per il secondo anno ed infine a € 3.357.534 per il terzo anno, per un totale di € 6.466.629.

### CONCLUSIONI

La terapia con Radio-223 dicloruro risulta avere un impatto sul budget favorevole e risulta essere meno costosa per il SSN rispetto alla maggior parte delle strategie terapeutiche impiegate nel mCRPC in Italia.

### PAROLE CHIAVE

carcinoma prostatico, Radio-223 dicloruro, budget impact analysis, valutazione economica

## INTRODUZIONE

Il tumore della prostata rappresenta uno dei problemi sanitari più importanti che riguardano la popolazione maschile. Esso costituisce il tumore più frequente negli uomini con età superiore a 70 anni in Europa<sup>1</sup> e risulta essere la quinta causa di morte per cancro nel mondo, pari a circa 307.000 morti nel 2012<sup>2</sup>. Poiché il carcinoma prostatico colpisce maggiormente la popolazione adulta, esso risulta avere un importante impatto in termini di spesa per il sistema sanitario nazionale a causa dell'invecchiamento della popolazione<sup>1</sup>. In Italia il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente nella popolazione maschile (oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati) e costituisce in questa popolazione la terza causa di morte<sup>3</sup>. Il carcinoma prostatico può diffondersi progressivamente dalla prostata ai linfonodi, allo scheletro e agli altri organi (in particolare fegato e polmoni); in questi casi di malattia metastatica la mediana di sopravvivenza è compresa tra 21 e 54 mesi<sup>1</sup>. Quando il tumore della prostata diventa resistente alla castrazione, le metastasi ossee si manifestano in circa l'80-90% dei casi<sup>4</sup>. Nonostante i recenti progressi della terapia abbiano portato ad un incremento della sopravvivenza mediana da 18 mesi circa ad approssimativamente 30 mesi<sup>5</sup>, la comparsa di lesioni scheletriche secondarie può inficiare pesantemente la qualità di vita e ridurre la sopravvivenza. Le metastasi ossee causano infatti un aumentato rischio di complicanze scheletriche, eventi spesso drammatici con impatto rilevante sia a livello sociale (in termini di dolore, peggioramento della qualità della vita, ridotta sopravvivenza dei pazienti) che economico (sui sistemi sanitari in termini di aumentato ricorso all'ospedalizzazione e necessità di cure palliative associate)<sup>6,7,8,9</sup>.

In particolare, la prevalenza del dolore osseo nel carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione è compresa tra il 45% e l'88%<sup>10,11,12</sup>. Lo sviluppo di complicanze scheletriche in questa popolazione di pazienti si attesta intorno al 44%<sup>13</sup> e la mortalità associata a tali complicanze è in questa popolazione del 4,7%<sup>14</sup>.

Il carcinoma della prostata metastatico resistente alla

castrazione (mCRPC) è una malattia incurabile; pertanto gli obiettivi del trattamento sono il prolungamento della sopravvivenza, il controllo dei sintomi, in particolare del dolore osseo e il miglioramento della qualità della vita. La presenza o assenza di sintomi è cruciale nella scelta del trattamento e del momento in cui si pianifica l'intervento farmacologico.

Nel setting mCRPC, l'unico farmaco disponibile fino a al 2011 era la chemioterapia con Docetaxel<sup>15</sup>; negli ultimi anni tuttavia è stata sviluppata, testata ed approvata un'ampia gamma di trattamenti, quali terapie ormonali di seconda generazione, radiofarmaci, chemioterapia di seconda generazione che hanno dimostrato un significativo impatto in termini di incremento della sopravvivenza. Ulteriori terapie innovative sono attualmente in fase di sviluppo clinico iniziale o avanzato; pertanto, nei prossimi anni, sono previsti rapidi cambiamenti dello scenario terapeutico e della storia naturale della malattia stessa.

La chemioterapia con Docetaxel (Taxotere®) è generalmente impiegata come prima scelta terapeutica nei pazienti sintomatici affetti da mCRPC; tuttavia la sua tollerabilità rimane un punto di valutazione fondamentale, dal momento che una larga parte dei pazienti sono anziani e possono presentare comorbidità; Docetaxel può provocare eventi avversi ematologici, in particolare neutropenia, anemia, trombocitopenia, eventi avversi gastrointestinali (mucosite, nausea, vomito), neuropatia e ritenzione idrica.

Cabazitaxel (Jevtana®) è un nuovo farmaco della famiglia dei taxani che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale rispetto al trattamento con Mitoxantrone nei pazienti che avevano già ricevuto una terapia con Docetaxel<sup>16</sup>. Anche l'uso di Cabazitaxel può essere gravato da tossicità: i principali effetti collaterali ematologici di grado  $\geq 3$  sono nell'ordine neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia, seguiti da diarrea, astenia, nausea e vomito<sup>16</sup>.

Abiraterone (Zytiga®) è un inibitore orale selettivo del citocromo P450C17 (CYP17), enzima necessario per la biosintesi del testosterone a livello di surrene, testicoli

e tessuto tumorale. L'uso combinato di Abiraterone e Prednisone (Deltacortene®) ha ottenuto l'approvazione per il trattamento di pazienti con mCRPC precedentemente trattati con Docetaxel, e per il trattamento di pazienti asintomatici o lievemente sintomatici la cui malattia è progredita dopo terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non trova ancora indicazione.

I principali effetti collaterali del farmaco sono eventi avversi riconducibili al suo meccanismo d'azione ormonale ed includono ritenzione di liquidi ed edema, ipokaliemia ed ipertensione<sup>17,18</sup>; Ryan NEJM 2013). Tali effetti possono essere prevenuti associando ad Abiraterone il Prednisone.

Enzalutamide (Xtandi®) è un nuovo farmaco orale che inibisce il recettore per gli androgeni in misura dieci volte più potente rispetto alla Bicalutamida, la sua traslocazione nucleare, il suo legame al DNA e il reclutamento dei coattivatori necessari per l'attivazione della trascrizione di geni dipendenti dal recettore androgenico.

Inizialmente approvato per il trattamento dei pazienti affetti da mCRPC che hanno già ricevuto una terapia con Docetaxel, ha recentemente ottenuto l'approvazione nel trattamento di uomini con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata. Tra gli effetti collaterali, oltre a quelli correlati al blocco androgenico, è da segnalare il rischio di crisi convulsive nei pazienti che presentino patologie cerebro-vascolari o localizzazioni cerebrali della malattia oncologica<sup>19,20</sup>.

Radio-223 dicloruro (Xofigo®) è il primo radiofarmaco oncologico alfa emittente che ha dimostrato un incremento della sopravvivenza globale nei pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, in presenza di malattia metastatica ossea. Il farmaco ha dimostrato la sua efficacia sia nei pazienti già trattati con Docetaxel che nei pazienti chemio-naïve<sup>21</sup>.

Il Radio-223 è un calcio mimetico in grado di legare la componente minerale ossea nelle zone di tessuto scheletrico caratterizzate da abnorme rimaneggiamento e di liberare a tale livello radiazioni alfa. L'alta specificità di azione e il breve raggio di penetrazione tissutale di queste radiazioni consentono una significativa efficacia sulle cellule tumorali e permettono di risparmiare la funzionalità midollare. Le raccomandazioni legate alla somministrazione del farmaco sono poche e semplici da seguire. I pazienti che presentano diffuse infiltrazioni ossee o che sono stati precedentemente sottoposti a trattamenti radioterapici estesi sull'osso, devono essere valutati con cautela, per la possibile tossicità midollare del farmaco, come pure i pazienti con anamnesi positiva per patologie infiammatorie croniche intestinali in quanto il farmaco viene eliminato per via intestinale e può causare diarrea. Prima della somministrazione del farmaco i pazienti devono presentare una adeguata riserva midollare (Xofigo®, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Lo scopo di questa analisi è stato quello di stimare le conseguenze economiche dell'utilizzo di Radio-223 dicloruro nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione e la definizione di una Budget Impact Analysis (BIA) dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) Italiano.

Lo scopo di questa ricerca è creare una GP per sostenere chi sviluppa i modelli a sviluppare modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale.

## METODI

È stata sviluppata un'analisi di Budget Impact per quantificare l'impatto sul SSN Italiano, tenendo conto dei trattamenti indicati per il mCRPC (Tabella 1).

Il punto di vista considerato nell'analisi è quello del SSN; sono stati determinati pertanto i costi dei farmaci quantificando il numero e la frequenza delle somministrazioni, il costo delle somministrazioni, il dosaggio, la durata mediana dei cicli di terapia ed infine le confezioni totali utilizzate per il trattamento dei pazienti affetti

da mCRPC, ottenendo la spesa media per ogni ciclo di terapia e la spesa complessiva di ciascun trattamento (Tabella 2).

Per il calcolo della spesa complessiva del trattamento ci si è riferiti ai prezzi riportati in Gazzetta Ufficiale dei singoli prodotti (ref. Gazzette Ufficiali).

Inoltre, sono stati considerati nell'analisi i costi e la frequenza degli eventi avversi (grado 3-4) relativi a ciascuna terapia secondo quanto riportato nelle migliori evidenze in letteratura (Tabella 3). I dati di costo sono stati rielaborati sulla base dei trattamenti comunemente utilizzati per la gestione di tali eventi, ottenuti attraverso intervista a key opinion leaders (KOLs), tenendo conto della durata media della terapia e del numero di somministrazioni. Per gli eventi richiedenti ospedalizzazione, è stato considerato il costo del DRG corrispondente, ponderato per l'incidenza dei ricoveri (Tabella 4).

Infine sono stati valorizzati i costi di somministrazione per i farmaci infusionali (DRG 409 per Radio-223 dicloruro, €35,30 e DRG 410 per Cabazitaxel, €37,10). Data l'elevata eterogeneità regionale in materia di finanziamento e compensazione della mobilità sanitaria intra-regionale associata ai farmaci ad alto costo, è stato considerato il finanziamento del costo di acquisizione dei farmaci infusionali che richiedono la somministrazione ospedaliera (Day Hospital) attraverso la compensazione al 100% del costo farmaco in File F; la tariffa

DRG associata alla somministrazione del farmaco è stata poi abbattuta del 90% come sarebbe previsto dalla normativa vigente secondo quanto disposto nel Testo Unico della Compensazione della Mobilità Sanitaria interregionale<sup>22</sup>.

I trattamenti di confronto considerati nell'analisi di Budget Impact si suddividono in due grandi gruppi:

- » trattamenti indicati per la prima linea terapeutica, nel momento in cui la malattia diventa resistente alla castrazione, confrontando uno scenario che include Docetaxel, Abiraterone ed Enzalutamide (in cui Radio-223 dicloruro non è presente) ed uno scenario che prevede la presenza nel mercato di Radio-223 dicloruro in aggiunta alle terapie già disponibili;
- » trattamenti per pazienti che hanno presentato una progressione di malattia dopo o durante un trattamento di prima linea, confrontando uno scenario che include Docetaxel, Abiraterone, Enzalutamide e Cabazitaxel (in cui Radio-223 dicloruro non è presente) ed uno scenario che prevede la presenza nel mercato di Radio-223 dicloruro in aggiunta alle terapie già disponibili.

## STRUTTURA DEL MODELLO

Per condurre l'analisi di Budget Impact è stato implementato un calcolatore elettronico sviluppato su piattaforma

### TABELLA 1

Terapie in uso per il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione

Terapie	Numero di somministrazioni	Frequenza	Riferimento bibliografico
Radio-223 dicloruro (Xofigo®)	5.1 iniezioni (max 6 iniezioni)	1 ogni 4 settimane	Parker C et al. NEJM 2013
Abiraterone (Zytiga®) + Prednisone (Deltacortene®)	13.8 mesi (prima linea)	4 cpr da 250mg/die + 5mg BID	Ryan CJ et al. NEJM 2013
Abiraterone (Zytiga®) + Prednisone (Deltacortene®)	7.4 mesi (seconda linea)	4 cpr da 250mg/die + 5mg BID	Fizazi K et al. Lancet Oncology 2012
Cabazitaxel (Jevtana®) + Prednisone (Deltacortene®)	6 cicli (max 10 cicli)	25mg/ml IV ogni 3 settimane + 10mg DIE	De Bono JS et al. Lancet 2010
Enzalutamide (Xtandi®)	16.6 mesi prima linea	4cps da 40mg/die	Beer TM et al. NEJM 2014
Enzalutamide (Xtandi®)	8.3 mesi seconda linea	4cps da 40mg/die	Scher Hi et al. NEJM 2012
Docetaxel (Taxotere®) + Prednisone (Deltacortene®)	9.5 cicli (28.5 settimane)	75mg/ml ogni 3 settimane + 5mg BID	Tannock IF et al. NEJM 2004

**TABELLA 2**

Costi delle terapie in uso per il mCRPC (al lordo delle riduzioni obbligatorie di legge e degli sconti confidenziali al SSN)

Terapie	Confezione	Dosaggio (mg/die)	Durata mediana terapia/cicli	Spesa media/ciclo	Spesa complessiva trattamento
Radio-223 dicloruro	1 fiala	1 fiala ogni 4 settimane	5,10	€ 26.400,00	€ 26.400,00
Abiraterone 1ª linea	120 cpr 250mg	1000	13,80	€ 53.900,00	€ 53.963,00
Prednisone 1ª linea	20 cpr 5mg	10	13,80	€ 63,00	
Abiraterone 2ª linea	120 cpr 250mg	1000	7,40	€ 30.800,00	€ 30.834,50
Prednisone 2ª linea	20 cpr 5mg	10	7,40	€ 34,50	
Cabazitaxel	1 fiala 60mg	25mg/ml ogni 3 settimane	6,00	€ 26.400,00	€ 26.419,50
Prednisone	20 cpr 5mg	10	6,00	€ 19,50	
Enzalutamide 1ª linea	120 cpr 40 mg	160	16,60	€ 64.141,00	€ 64.141,00
Enzalutamide 2ª linea	120 cpr 40 mg	160	8,30	€ 33.957,00	€ 33.957,00
Docetaxel*	1 fiala 160mg	75mg/ml ogni 3 settimane	9,5	€ 3.933,60	€ 3.963,60
Prednisone	20 cpr 5mg	10	9,5	€ 30,00	

\*Docetaxel: è stato considerato il costo del farmaco equivalente. Il costo di somministrazione è incluso nel costo del farmaco

**TABELLA 3**

Frequenza degli eventi avversi di grado 3-4

Radio-223 dicloruro (Parker et al.)	Docetaxel (Tannock et al. - Horgan AM et al.)	Abiraterone (Rathkopf et al.)	Cabazitaxel (De Bono et al.)
<b>Prima linea</b>	<b>Prima linea</b>	<b>Prima linea</b>	<b>Seconda linea</b>
Neutropenia 2,17%	Neutropenia 32,00%	Ipertensione 4,00%	Neutropenia 81,67%
Neutropenia febbrile 0,17%	Neutropenia febbrile 2,70%	Astenia 2,00%	Neutropenia febbrile 7,55%
Astenia 4,00%	Astenia 4,48%	Disordini cardiaci 7,00%	Astenia 4,85%
Nausea 1,67%	Nausea 2,70%	Incremento ALT 6,00%	Nausea 1,89%
Vomito 1,67%	Vomito 2,70%	Incremento AST 3,00%	Vomito 1,89%
Anemia 12,67%	Anemia 5,00%	Iperglicemia 3,00%	Anemia 10,51%
Trombocitopenia 6,33%	Trombocitopenia 1,00%	<b>Seconda linea (Fizazi et al.)</b>	Trombocitopenia 4,04%
Diarrea 1,50%	Diarrea 2,09%	Neutropenia 0,13%	Diarrea 6,20%
<b>Seconda linea</b>	<b>Seconda linea</b>	Neutropenia febbrile 0,38%	<b>Enzalutamide (Beer et al. - Scher et al.)</b>
Neutropenia 2,17%	Neutropenia 32,00%	Astenia 9,10%	<b>Prima linea</b>
Neutropenia febbrile 0,17%	Neutropenia febbrile 2,70%	Nausea 2,15%	Ipertensione 6,77%
Astenia 4,00%	Astenia 4,48%	Vomito 2,65%	Diarrea 0,23%
Nausea 1,67%	Nausea 2,70%	Anemia 7,84%	Astenia 1,84%
Vomito 1,67%	Vomito 2,70%	Trombocitopenia 1,39%	<b>Seconda linea</b>
Anemia 12,67%	Anemia 5,00%	Diarrea 1,14%	Ipertensione 6,60%
Trombocitopenia 6,33%	Trombocitopenia 1,00%		Diarrea 1,13%
Diarrea 1,50%	Diarrea 2,09%		Astenia 6,25%

**TABELLA 4**

Costi degli eventi avversi di grado 3-4

Costo unitario evento	
Neutropenia	€ 412,34
Neutropenia febbrile	€ 781,04
Astenia	€ 1.234,13
Nausea	€ 225,86
Vomito	€ 225,86
Anemia	€ 1.236,71
Trombocitopenia	€ 20,66
Diarrea	€ 20,66
Ipertensione	€ 72,00
Disordini cardiaci	€ 114,04
Iperglicemia	€ 31,20
Incremento enzimi epatici	€ 0,00

taforma Microsoft Excel®; in questo modello sono state incluse come variabili: la spesa per ogni farmaco, la spesa per la somministrazione, la spesa per il trattamento degli eventi avversi di grado 3-4. Per realizzare il modello è stato necessario considerare i seguenti aspetti: definizione della coorte di pazienti sulla base del mercato mCRPC attuale; definizione del pattern prescrittivo sulla base delle terapie approvate in Italia per questa coorte di pazienti; analisi di impatto sul budget confrontando lo scenario prescrittivo in assenza di Radio-223 dicloruro e quello che tiene conto della sua introduzione sul mercato. L'impiego delle diverse strategie terapeutiche è stato ipotizzato in funzione delle attuali quote di utilizzo delle rispettive terapie e dei trend di mercato attesi a seguito dell'introduzione delle più recenti terapie nel mCRPC. Nell'analisi condotta è stato assunto che tutte le formulazioni presentino la stessa efficacia, ossia che abbiano la stessa probabilità di efficacia nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione.

**POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO**

Per la stima del numero prevedibile di pazienti interessati al trattamento con Radio-223 dicloruro sono stati

considerati i pazienti con mCRPC con sole metastasi ossee e sintomatici trattati in 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> linea e successive.

Dall'ultimo aggiornamento disponibile del 2016 di IMS-Oncoview (IMS Oncoview MAT Q1 2016), si stimano circa 5.794 pazienti affetti da mCRPC trattati in 1<sup>a</sup> linea (molecole selezionate: Docetaxel, Abiraterone; Enzalutamide non selezionato in quanto presenta ancora una quota di pazienti in trattamento molto ridotta) e 3.660 pazienti nella 2<sup>a</sup> linea e successive (molecole selezionate: Docetaxel, Abiraterone, Cabazitaxel ed Enzalutamide). Se si considera che di questi pazienti circa il 70% presenta metastasi ossee<sup>23</sup> e di questi il 60% sono sintomatici<sup>24</sup>, il numero dei pazienti eleggibili al trattamento con Radio-223 dicloruro risultano circa 2.433 in 1<sup>a</sup> linea e 1.537 in 2<sup>a</sup> linea e successive.

Partendo da questa stima e assumendo una crescita media annua in 1<sup>a</sup> linea dell'1% e in 2<sup>a</sup> linea e successive del 6%, è stato possibile stimare che i pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento con Radio-223 dicloruro nei prossimi tre anni siano come riportato in Tabella 5.

**RISULTATI**
**COSTI DELLA TERAPIA**

Il modello di Budget Impact considera uno scenario senza Radio-223 dicloruro, in cui le terapie che si hanno a disposizione per trattare i pazienti in 1<sup>a</sup> linea risultano essere Docetaxel, Abiraterone, Enzalutamide e uno scenario che tiene conto dell'introduzione di Radio-223 dicloruro. Mentre per quanto riguarda i pazienti dopo la 1<sup>a</sup> linea, le terapie che si hanno a disposizione nello scenario senza Radio-223 dicloruro sono: Docetaxel, Abiraterone, Cabazitaxel ed Enzalutamide, a cui si aggiunge il Radio-223 dicloruro nello scenario di confronto. Considerando il costo del farmaco, i costi di somministrazione, il costo di ciascun evento avverso, i costi totali e la durata mediana di ciascuna terapia, Radio-223 dicloruro risulta avere un costo inferiore rispetto alla maggior parte delle alternative terapeutiche oggi disponibili. Nello specifico, la terapia con Radio-223 dicloruro presenta un costo inferiore rispetto ad Abiraterone ed

**TABELLA 5**

Popolazione eleggibile al trattamento con Radio-223 dicloruro per i primi tre anni di introduzione del farmaco in Italia

Q1 2016 Oncoview IMS		Q1 2016 Oncoview IMS	
1ª Linea avanzata Ca prostata	<b>5.794</b>	2ª+linea e successive avanzata Ca prostata	<b>3.660</b>
Metastasi ossee	70%	Metastasi ossee	70%
Sintomatici	60%	Sintomatici	60%
Pazienti eleggibili Radio-223 dicloruro 1ª linea di trattamento	<b>2.433</b>	Pazienti eleggibili Radio-223 dicloruro 2ª linea e successive di trattamento	<b>1.537</b>

**TABELLA 6**

Costo totale delle terapie impiegate nel mCRPC

Farmaco	Costo farmaco	Costo somministrazione	Costo eventi avversi	COSTO TOTALE
Radio-223 dicloruro	€ 26.400,00	€ 211,80	€ 225,40	<b>€ 26.837,20</b>
Abiraterone 1ª linea	€ 53.963,00		€ 36,48	<b>€ 53.999,48</b>
Abiraterone 2ª linea	€ 30.834,50		€ 224,13	<b>€ 31.058,63</b>
Cabazitaxel	€ 26.419,50	€ 222,60	€ 596,23	<b>€ 27.238,33</b>
Enzalutamide 1ª linea	€ 64.141,00		€ 27,60	<b>€ 64.168,60</b>
Enzalutamide 2ª linea	€ 33.957,00		€ 82,12	<b>€ 34.039,12</b>
Docetaxel	€ 3.963,60		€ 282,97	<b>€ 4.246,57</b>

Enzalutamide in entrambi i setting di pazienti in 1ª e 2ª linea di trattamento ed inferiore rispetto a Cabazitaxel in 2ª linea, mentre risulta essere superiore al solo Docetaxel, di cui peraltro oggi sono disponibili diverse formulazioni generiche (Tabella 6). I costi di Abiraterone, Enzalutamide, Cabazitaxel e Docetaxel sono stati stimati considerando la durata mediana della terapia e di conseguenza il numero di confezioni previste per la copertura dell'arco temporale considerato. Per quanto riguarda Radio-223 dicloruro è stato considerato un costo pari a 6 iniezioni, corrispondenti alla massima durata della terapia.

### PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO

Facendo riferimento alle quote di utilizzo di Docetaxel, Abiraterone ed Enzalutamide nel mercato attuale in 1ª linea (Docetaxel 67%; Abiraterone 33%; Enzalutamide 0%)(IMS Oncoview MAT Q1 2016) è stata definita la proiezione nei tre anni secondo le migliori stime attese nella pratica clinica.

Nello scenario in assenza di Radio-223 dicloruro:

- » si ipotizza nei tre anni una graduale decrescita di Docetaxel (pazienti con metastasi ossee e sintomatici), in linea con i dati di mercato storici del prodotto;
- » si ipotizza che Abiraterone possa perdere una parte non trascurabile della quota di mercato attuale a fronte di una crescita di Enzalutamide in 1ª linea.

Con l'inserimento di Radio-223 dicloruro (tasso di assorbimento del 9% primo anno, 17% secondo anno, 25% terzo anno) è atteso un rallentamento della crescita di Enzalutamide che mantiene ad ogni modo una considerevole quota di mercato nei primi tre anni, mentre si è ipotizzata una maggiore riduzione dei pazienti in trattamento sia con Abiraterone che Docetaxel (Tabella 7).

Il costo totale dello scenario terapeutico senza la presenza di Radio-223 in 1ª linea risulta pari a € 295.377.064 mentre in presenza di Radio-223 dicloruro risulta pari a € 291.287.292. L'introduzione di Radio-223 dicloruro

porta alla generazione di un risparmio per il SSN complessivo di circa 4,1 mil/€ (0,4mil/€ nel primo anno, 1,4 mil/€ nel secondo anno e 2,3 mil/€ nel terzo anno) (Tabella 8).

## SECONDA LINEA DI TRATTAMENTO E SUCCESSIVE

Facendo riferimento alle quote di utilizzo delle terapie nel mercato attuale in 2<sup>a</sup> linea e successive (Docetaxel 24%; Abiraterone 45%; Cabazitaxel 21%; Enzalutamide 10%) (IMS OncoviewMAT Q1 2016) è stata definita la proiezione nei tre anni considerando i trend attesi a seguito della recente introduzione dei nuovi schemi terapeutici.

Lo scenario in assenza di Radio-223 dicloruro è stato definito considerando:

- » l'utilizzo consolidato dei taxani nella linea terapeutica compreso tra il 20% e il 30% con trend relativamente stabile nei primi tre anni;
- » una penetrazione incrementale di Enzalutamide fino al 25%, come nuova alternativa terapeutica nel mercato di riferimento e conseguente rallentamento della crescita di Abiraterone.

Considerando la presenza nel mercato di Radio-223 dicloruro (tasso di assorbimento del 24% primo anno, 28% secondo anno, 32% terzo anno), è atteso un rallentamento della crescita di Enzalutamide, una progressiva decrescita sia di Abiraterone che di Cabazitaxel, mentre si è ipotizzato che Docetaxel, pur con una leggera flessione, possa mantenere una considerevole quota di mercato (fino al 28% al terzo anno) (Tabella 9).

Il costo totale dello scenario terapeutico senza la presenza di Radio-223 dicloruro in 2<sup>a</sup> linea e successive risulta pari a € 123.305.456, mentre in presenza di Radio-223 dicloruro risulta pari a € 120.928.599. L'introduzione di Radio-223 dicloruro porta alla generazione di un risparmio per il SSN complessivo di circa 2,4 mil/€ (0,6 mil/€ nel primo anno, 0,8 mil/€ nel secondo anno e 1,0 mil/€ nel terzo anno) (Tabella 10).

Infine sono stati calcolati i costi dei due scenari (1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive); complessivamente, con l'introduzione di Radio-223 dicloruro in 1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive si genererebbe un risparmio pari a circa 1,0 mil/€ al primo anno, a € 2,2 mil/€ al secondo anno ed infine a 3,4 mil/€ al terzo anno, per un totale di € 6,5 mil/€ in tre anni (Tabella 11, Figura 1, Figura 2).

## TABELLA 7

Evoluzione dello scenario terapeutico con e senza Radio-223 dicloruro in 1<sup>a</sup> linea

Prima linea: pazienti trattati	Q12016 Oncoview IMS		ANNO I		ANNO II		ANNO III	
	QM%	PAZIENTI	QM%	PAZIENTI	QM%	PAZIENTI	QM%	PAZIENTI
PAZIENTI TRATTATI IN 1 <sup>a</sup> linea mCRPC (selez. molecole Oncoview)	<b>100%</b>	<b>5.794</b>						
NUMERO REALE SOGGETTI TRATTATI	<b>42,0%</b>	<b>2.433</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.458</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.482</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.507</b>
Abiraterone	33,0%	803	33,3%	818	23,5%	583	12,5%	313
Enzalutamide	0,0%	0	22,2%	546	41,2%	1.023	56,2%	1.409
Docetaxel	67,0%	1.630	44,5%	1.094	35,3%	876	31,3%	785
Scenario con Radio-223 dicloruro	QM%	PAZIENTI	QM%	PAZIENTI	QM%	PAZIENTI	QM%	PAZIENTI
MERCATO POTENZIALE PAZIENTI	<b>100%</b>	<b>5.794</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>
NUMERO REALE SOGGETTI TRATTATI	<b>42,0%</b>	<b>2.433</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.458</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.482</b>	<b>100,0%</b>	<b>2.507</b>
Abiraterone	33,0%		31,3%	769	19,5%	484	6,5%	163
Enzalutamide	0,0%		20,2%	496	37,2%	923	50,2%	1.259
Docetaxel	67,0%		39,5%	971	26,3%	653	18,3%	459
Radio-223 dicloruro	0,0%		<b>9,0%</b>	221	<b>17,0%</b>	422	<b>25,0%</b>	627

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

È stata svolta un'analisi di sensibilità al fine di confermare la robustezza del modello; i parametri caratterizzati da maggiore incertezza e che pertanto sono stati fatti variare nell'analisi di sensibilità sono stati:

- » la percentuale dei pazienti sintomatici;
- » il costo degli eventi avversi;
- » il costo dei farmaci.

Relativamente alla quota dei pazienti con metastasi ossee e sintomatici, nell'analisi di sensibilità si è andati a

### TABELLA 8

Confronto dei costi per il SSN nei due scenari terapeutici analizzati in 1ª linea

Prima linea: costi	ANNO I	ANNO II	ANNO III	TOTALE
<b>Scenario senza Radio-223 dicloruro</b>	<b>Costo</b>	<b>Costo</b>	<b>Costo</b>	<b>Costo</b>
Abiraterone	€ 44.196.001	€ 31.501.264	€ 16.923.551	<b>€ 295.377.064</b>
Enzalutamide	€ 35.012.624	€ 65.628.167	€ 90.417.137	
Docetaxel	€ 4.644.587	€ 3.721.201	€ 3.332.531	
<b>Scenario con Radio-223 dicloruro</b>	<b>Costo</b>	<b>Costo</b>	<b>Costo</b>	<b>Costo</b>
Abiraterone	€ 41.541.587	€ 26.139.347	€ 8.800.247	<b>€ 291.287.292</b>
Enzalutamide	€ 31.858.334	€ 59.256.501	€ 80.764.062	
Docetaxel	€ 4.122.723	€ 2.772.453	€ 1.948.413	
Radio-223 dicloruro	€ 5.936.478	€ 11.325.480	€ 16.821.669	
<b>Risparmi potenziali</b>	<b>-€ 394.091</b>	<b>-€ 1.356.852</b>	<b>-€ 2.338.829</b>	<b>-€ 4.089.772</b>

### TABELLA 9

Evoluzione dello scenario terapeutico di 2ª linea e successive con e senza Radio-223

<b>Seconda linea e successive: pazienti trattati</b>	<b>Q12016 Oncoview IMS</b>		<b>ANNO I</b>		<b>ANNO II</b>		<b>ANNO III</b>	
<b>Scenario senza Radio-223 dicloruro</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>
PZ TRATTATI IN 2ª linea e succ mCRPC (selezione molec. Oncoview)	<b>100%</b>	<b>3.660</b>						
NUMERO REALE SOGGETTI TRATTATI	<b>42,0%</b>	<b>1.537</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.629</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.727</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.831</b>
Abiraterone	45,0%	692	40,0%	652	30,0%	518	25,0%	458
Cabazitaxel	21,0%	323	20,0%	326	20,0%	345	20,0%	366
Enzalutamide	10,0%	154	15,0%	244	25,0%	432	25,0%	458
Docetaxel	24,0%	369	25,0%	407	25,0%	432	30,0%	549
<b>Scenario con Radio-223 dicloruro</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>	<b>QM%</b>	<b>PAZIENTI</b>
MERCATO POTENZIALE PAZIENTI	<b>100%</b>	<b>3.660</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>0</b>
NUMERO REALE SOGGETTI TRATTATI	<b>42,0%</b>	<b>1.537</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.629</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.727</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.831</b>
Abiraterone	45,0%		34,0%	554	23,0%	397	16,0%	293
Cabazitaxel	21,0%		11,0%	179	9,0%	155	7,0%	128
Enzalutamide	10,0%		8,0%	130	17,0%	294	17,0%	311
Docetaxel	24,0%		23,0%	375	23,0%	397	28,0%	513
Radio-223 dicloruro	0,0%		<b>24,0%</b>	<b>391</b>	<b>28,0%</b>	<b>484</b>	<b>32,0%</b>	<b>586</b>

ridurre questa quota dal 60% (scenario base) al 46%, sulla base dei dati dello studio di Docetaxel<sup>15</sup> in cui è stato rilevato un numero di pazienti sintomatici pari al 46% del totale dei pazienti arruolati. I risultati dell'analisi di sensibilità confermano come con l'introduzione di Radio-223 dicloruro in 1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive si generi un risparmio quantificabile in questo caso in

circa 0,7 mil/€ il primo anno, € 1,7 mil/€ il secondo anno ed infine 2,6 mil/€ il terzo anno.

Per quanto riguarda il costo degli eventi avversi è stato fatto variare il costo del  $\pm 10\%$ . Anche in questo caso è confermata la robustezza del modello di calcolo proposto e i risparmi risultano essere molto simili a quelli

**TABELLA 10**

 Costi per il SSN nei due scenari terapeutici analizzati in 2<sup>a</sup> linea e successive

<b>Seconda linea: costi</b>	<b>ANNO I</b>	<b>ANNO II</b>	<b>ANNO III</b>	<b>TOTALE</b>
Scenario senza Radio-223 dicloruro	Costo	Costo	Costo	Costo
Abiraterone	€ 20.243.169	€ 16.093.319	€ 14.215.765	<b>€ 123.305.456</b>
Cabazitaxel	€ 8.876.601	€ 9.409.197	€ 9.973.749	
Enza l uta mi de	€ 8.319.664	€ 14.698.073	€ 15.579.958	
Docetaxel	€ 1.729.873	€ 1.833.665	€ 2.332.422	
Scenario con Radio-223 dicloruro	Costo	Costo	Costo	Costo
Abiraterone	€ 17.206.693	€ 12.338.211	€ 9.098.090	<b>€ 120.928.599</b>
Cabazitaxel	€ 4.882.131	€ 4.234.139	€ 3.490.812	
Enza l uta mi de	€ 4.437.154	€ 9.994.690	€ 10.594.371	
Docetaxel	€ 1.591.483	€ 1.686.972	€ 2.176.927	
Radio-223 dicloruro	€ 10.495.053	€ 12.978.883	€ 15.722.989	
<b>Risparmi potenziali</b>	<b>-€ 556.792</b>	<b>-€ 801.360</b>	<b>-€ 1.018.704</b>	<b>-€ 2.376.857</b>

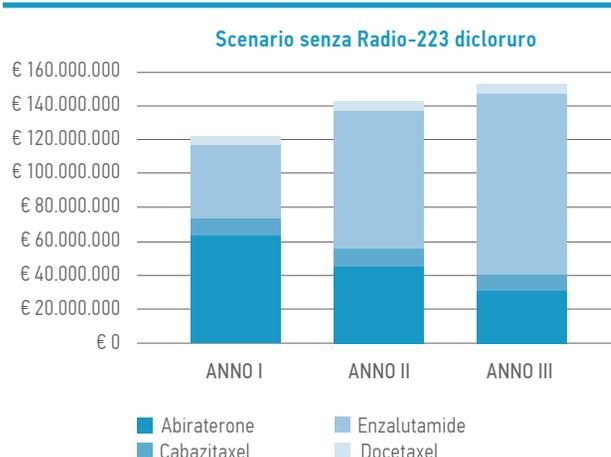
**TABELLA 11**

 Costi totali per il SSN nei due scenari terapeutici analizzati in 1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive

<b>Costi complessivi (1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive)</b>	<b>ANNO I</b>	<b>ANNO II</b>	<b>ANNO III</b>	<b>TOTALE</b>
Scenario senza Radio-223 dicloruro	Costo	Costo	Costo	Costo
Abiraterone	64.439.170	47.594.583	31.139.316	<b>€ 418.682.520</b>
Cabazitaxel	8.876.601	9.409.197	9.973.749	
Enzalutamide	43.332.288	80.326.241	105.997.094	
Docetaxel	6.374.460	5.554.867	5.664.953	
Scenario con Radio-223 dicloruro	Costo	Costo	Costo	Costo
Abiraterone	€ 58.748.280	€ 38.477.558	€ 17.898.336	<b>€ 412.215.891</b>
Cabazitaxel	€ 4.882.131	€ 4.234.139	€ 3.490.812	
Enzalutamide	€ 36.295.488	€ 69.251.190	€ 91.358.433	
Docetaxel	€ 5.714.206	€ 4.459.425	€ 4.125.340	
Radio-223 dicloruro	€ 16.431.531	€ 24.304.363	€ 32.544.658	
<b>Risparmi potenziali</b>	<b>-€ 950.883</b>	<b>-€ 2.158.212</b>	<b>-€ 3.357.534</b>	<b>-€ 6.466.629</b>

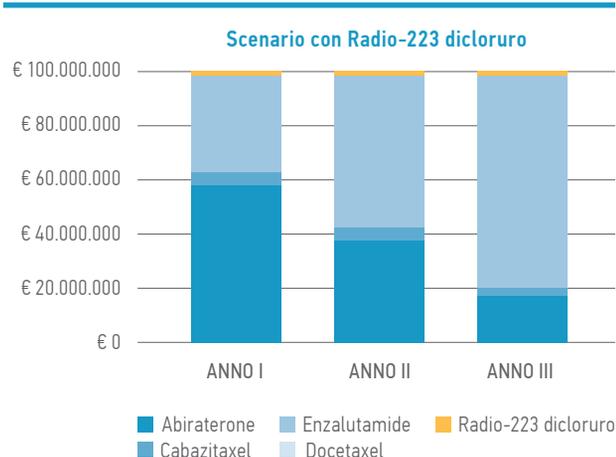
**FIGURA 1**

Impatto complessivo sul budget (1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive)



**FIGURA 2**

Impatto complessivo sul budget (1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive)



**TABELLA 12**

Risultati dell'analisi di sensibilità

Analisi di sensibilità	ANNO I	ANNO II	ANNO III
Pazienti sintomatici 46%	-€ 729.011	-€ 1.654.630	-€ 2.574.109
Costo eventi avversi +10%	-€ 953.669	-€ 2.160.908	-€ 3.360.510
Costo eventi avversi -10%	-€ 948.098	-€ 2.155.517	-€ 3.354.557
Costi farmaci	-€ 1.107.912	-€ 2.094.589	-€ 3.170.928

del caso base: rispettivamente di circa 1,0 mil/€ il primo anno, € 2,2 mil/€ il secondo anno ed infine 3,4 mil/€ il terzo anno.

È stato infine creato un ulteriore scenario considerando i prezzi dei farmaci al netto delle riduzioni obbligatorie di legge e degli ulteriori sconti al SSN rispetto al valore inserito nel caso base; gli esiti, riportati in Tabella 12, confermano il generarsi di un risparmio di circa 1,1 mil/€ il primo anno, 2,1 mil/€ il secondo anno, 3,2 mil/€ il terzo anno.

## DISCUSSIONE

La Budget Impact Analysis può essere utilizzata ai fini del bilancio o della pianificazione delle risorse e può essere indipendente o parte di una valutazione economica globale insieme a un'analisi di costo-efficacia. Ciascun policy maker ha bisogno di informazioni chiare sull'impatto fiscale dell'adozione e della diffusione di nuovi interventi di assistenza sanitaria. Attraverso una

BIA è possibile sintetizzare le conoscenze disponibili al momento della decisione di inserimento nell'elenco di copertura ai fini di valutare le possibili conseguenze finanziarie di tale decisione per un sistema di assistenza sanitaria. La particolarità della Budget Impact Analysis è di fornire un modello di calcolo che permetta a ciascun decisore di applicare i propri valori di input e visualizzare stime finanziarie pertinenti alla realtà locale di ciascuno. Pertanto, i risultati della BIA dovrebbero riflettere scenari costituiti da ipotesi specifiche di interesse per il decisore piuttosto che un caso normativo "base" destinato ad essere generalmente applicabile<sup>25</sup>.

Lo scenario terapeutico attuale del mCRPC è molto dinamico, grazie all'arrivo sul mercato di nuove terapie. In assenza di confronti diretti tra le terapie si è preferito assumere un'efficacia comparabile e proporre quindi un modello in cui le terapie sono suddivise secondo quote di mercato, che non comprende eventi di progressione né conseguentemente switch delle terapie. Dai risultati dell'analisi si evince come l'uso di Radio-223 dicloru-

ro possa generare un risparmio crescente al crescere delle quote di mercato nei primi tre anni in entrambi i setting di 1<sup>a</sup> linea e 2<sup>a</sup> linea e successive. Radio-223 dicloruro presenta un meccanismo di azione unico e innovativo; è infatti l'unico farmaco alfa emittente, con azione specifica sull'osso, in grado di essere efficace nei confronti delle cellule tumorali risparmiando i tessuti sani e la funzione midollare. L'elevata tollerabilità e sicurezza del farmaco, che non compromette né limita particolarmente l'utilizzo delle terapie successive e le evidenze scientifiche ed economiche renderebbero auspicabile una certa preferenza all'uso anticipato in terapia. Al buon profilo clinico è associato un ottimo profilo economico, come dimostrato dai risultati di questa analisi.

L'analisi di Budget Impact dimostra come Radio-223 dicloruro abbia un impatto favorevole sulla spesa e come la sua introduzione sul mercato possa generare dei risparmi a fronte di un suo crescente utilizzo rispetto alle altre terapie oggi a disposizione. Radio-223 dicloruro va ad assorbire quote di mercato da altre terapie (Abiraterone, Enzalutamide, Cabazitaxel) il cui costo, sulla base della durata mediana di trattamento considerata negli studi registrativi, risulterebbe superiore. Sebbene que-

sto principio non è direttamente applicabile nei soli confronti di Docetaxel, la cui perdita della copertura brevettuale ha comportato una significativa riduzione dei costi rispetto a tutte le altre terapie oggi disponibili, l'impatto sulla spesa complessivo risulta comunque favorevole.

Il trattamento con Radio-223 dicloruro è dunque caratterizzato da una durata della terapia certa (non superiore a 6 somministrazioni) e il cui costo massimo può essere definito a priori. Questo aspetto risulta essere particolarmente rilevante nell'ambito dei processi di programmazione sanitaria relativa al trattamento dei pazienti in un dato periodo di tempo, in quanto consentirebbe di poter stimare a priori la spesa da sostenere per il trattamento di una determinata quota di pazienti.

In conclusione, dal momento che l'analisi di Budget Impact prende in considerazione la valutazione complessiva dell'impatto sulla spesa all'interno di un determinato scenario terapeutico, in cui i costi del trattamento con Radio-223 dicloruro risultano inferiori alla maggior parte delle terapie oggi disponibili, il presente studio dimostra come l'introduzione del trattamento dei pazienti con mCRPC con Radio-223 dicloruro possa generare dei risparmi per il SSN.

#### CONFLITTO DI INTERESSE

Questo lavoro è stato supportato da Bayer S.p.a.

## BIBLIOGRAFIA

1. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer, 2015. Disponibile online da: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
2. Globocan. Prostate Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponibile online da: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
3. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Disponibile online da: [http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I\\_numeri\\_del\\_cancro\\_2015.pdf](http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf)
4. Inoue T, Segawa T, Kamba T, et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009;73(5):1104-1109.
5. Chaumard-Billotey N, Chabaud S, Boyle HJ et al. Impact of news drugs in the median overall survival of patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts.Vol 31, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2013: e16096.
6. Pockett RD, Castellano D, McEwan P et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Nov;19(6):755-60. doi: 10.1111/j.1365-2354.2009.01135.
7. Brown JE, Sheryl Sim. Evolving Role of Bone Biomarkers in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Neoplasia*. 2010 Sep; 12(9): 685-696.
8. Groot MT, Boeken Kruger CG, Pelger RC, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):226-32.
9. Hechmati G, Cure S, Gouépo A et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700. doi: 10.3111/13696998.2013.779921. Epub 2013 Mar 15.
10. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J ClinPract* 2011;65(11): 1180-1192.
11. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-1468.
12. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000;164(4):1248-1253.
13. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Jun;14(2):177-83. doi: 10.1038/pcan.2011.7. Epub 2011 Mar 15.
14. Roghmann F, Antczak C, McKay RR et al. The burden of skeletal-related events in patients with prostate cancer and bone metastasis. *UrolOncol*. 2015 Jan;33(1):17.e9-18. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.09.010. Epub 2014 Oct 30.
15. Tannock, IF, de Wit, R, Berry, WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
16. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after Docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
17. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-148.

19. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18.
22. Testo Unico della compensazione della mobilità sanitaria. 2013 Disponibile online da: [http://www.regioni.it/upload/200709\\_mob\\_sanit.pdf](http://www.regioni.it/upload/200709_mob_sanit.pdf)
23. Halabi S, Lin CY, Kelly WK et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 1;32(7):671-7. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3696. Epub 2014 Jan 21.
24. Survey : XofigomCRCPForecastStudy, Istituto di ricerca SKIM, media ponderata diapositiva 39 - Dic 2012).
25. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health* 2014;17:5-14.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)





STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)